

Sintesi ed attività biologica di diossolo[4,5-f]indoli-3- β -diketoacidi e studi di docking nel sito attivo dell'enzima HIV-1 integrasi

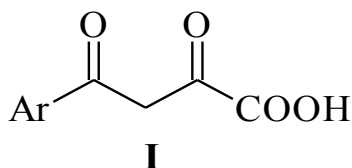
**Mario Sechi, *Massimiliano Derudas, §Alessandro Dessì, §Roberto Dallochio,
*Giuseppe Paglietti, °Graziella Poni, °Alessandra Cadeddu, °Flavia Marturana, °Barbara
Poddesu and °Dario Piano.*

*Dipartimento Farmaco Chimico Tossicologico, Università di Sassari, Via Muroni 23/A,
07100 Sassari, Italia

§CNR-Istituto di Chimica Biomolecolare, sezione di Sassari, Trav. La Crucca 3 - reg. Balduca,
07040 Li Punti - Sassari, Italia

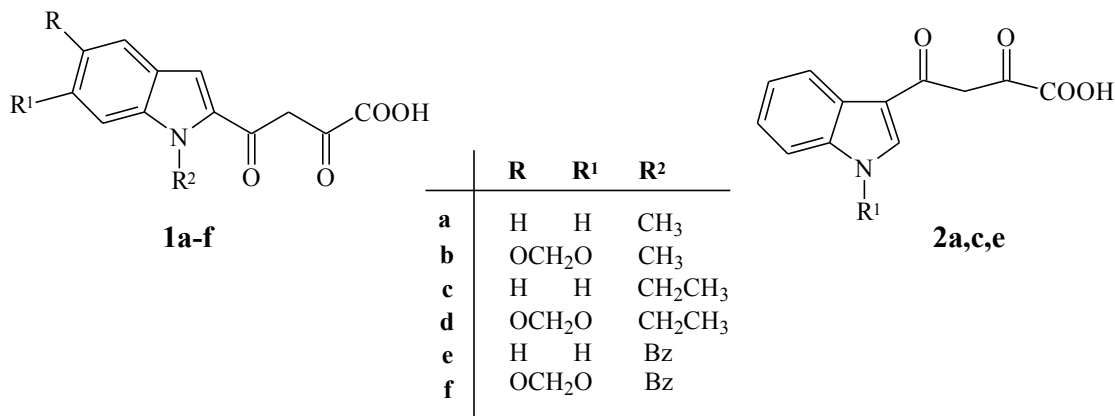
°Dipartimento di Biologia Sperimentale – Sezione di Microbiologia, Università di Cagliari,
Cittadella Universitaria, SS554 – Monserrato 09042 Cagliari, Italia

L'integrazione del DNA virale nel genoma cellulare umano rappresenta una tappa critica del ciclo vitale del virus dell'HIV. Questa reazione è catalizzata dall'enzima HIV-1 integrasi attraverso due tappe sequenziali: 3'-processing e strand transfer. Recentemente è stata descritta una nuova classe di composti contenenti una catena β -diketoacida I^{1,2}.



Diversi composti recanti questa struttura si sono mostrati inibitori selettivi del processo di strand transfer e, in cell-based assays, inibivano l'integrazione senza interferire in altre fasi del ciclo replicativo dell'HIV-1.

In precedenti comunicazioni^{3,4} è stata riportata la sintesi di indoli 2-(3-)- β -diketoacidi 1a-f e 2a,c,e. Quasi tutti i composti mostravano una buona attività inibitoria enzimatica a concentrazioni micromolari e risultavano ugualmente potenti nell'inibire il 3'-processing e lo strand transfer. Soltanto gli indoli-3- β -diketoacidi 2a,c,e possedevano inoltre attività antivirale sempre dell'ordine micromolare evidenziando che la catena β -diketoacida legata in posizione 3 del nucleo indolico rappresentava un importante requisito strutturale per l'attività.



Studi di docking sono stati condotti nel sito catalitico utilizzando la struttura dell'HIV-1 IN co-cristallizzata con l'inibitore 5CITEP reperibile presso la Cambridge Crystallography Data Bank (PDB 1QS4) ed usando Autodock 3.05, Gaussian 98, MacroModel 6.0 come software e Sybyl 6.2 come piattaforma grafica.

In questo studio è riportata la sintesi, l'attività biologica e gli studi di modellistica molecolare condotti sui derivati 2b,d a completamento delle precedenti ricerche.

Bibliografia

- (9) Hazuda, D.J., Felock, P., Witmer, M., Wolfe, A., Stillmock, K., Grobler, J.A., Espeseth, A., Gabryelski, L., Schleif, W., Blau, C., Miller, M.D.; Inhibitors of strand transfer that prevent integration and inhibit HIV-1 replication in cells. *Science*, **2000**, 287, 646-650
- (10) Wai J.S.E., Payne L.S., Fisher T.E., Embrey M.W., Tran L.O., Melamed J.Y., Langford H.M., Guare J.P.Jr., Zhuang L., Grey V.E., Vacca J.P., Holloway M.K., Naylor-Olsen A.M., Hazuda D.J., Felock P.J., Wolfe A.L., Stillmock K.A., Schleif W. A., Gabryelski L.J., Young S. D. 4-Aryl-2,4-dioxobutanoic acid inhibitors of HIV-1 integrase and viral replication in cells. *J. Med. Chem.* **2000**, 43, 4923-4926.
- (11) Sechi M., Paglietti G., Dallochio R., Sanna L., Brunetti G., La Colla P.. Acta of XVth International Symposium on Medicinal Chemistry - Italian Chemical Society, Division of Medicinal Chemistry, Bologna, Italy 18-22 September **2000**, p. 583 (PC 152).
- (12) Sechi M., Dallochio R., Dessi A., Bacchi A, Onidi L., Murgioni C., Mura M., Tramontano E., Acta of Hungarian-German-Italian-Polish Joint Meeting on Medicinal Chemistry, Budapest, Hungary, 02-06 September **2001**, p.159 (P-131).
- (13) Sotriffer, C.A., Ni, H., McCammon, A.J.; Active site binding modes of HIV-1 Integrase inhibitors. *J. Med. Chem.* **2000**, 43, 4109-4117